

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijk conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

1. Pneumocefalus:

Cumulatief werden 51 gevallen van pneumocefalus vastgesteld bij gebruik van het carmustine-implantaat. Ophoping van intracraniale lucht is een normale bevinding na een craniotomie en is doorgaans asymptomatisch en wordt spontaan geabsorbeerd. Er dient echter opgemerkt te worden dat bij 26 van deze 51 gevallen pneumocefalus gemeld werd in combinatie met andere voorvallen, waaronder hersenoedeem (27 meldingen), hemiplegie (10 meldingen), afasie (4 meldingen) en insulten (7 meldingen). De mogelijkheid dat het ontstaan van pneumocefalus tot ernstige bijwerkingen leidt, kan niet worden ontkend, en een verband tussen pneumocefalus en Gliadel kan onmogelijk volledig worden uitgesloten. Daarom wordt het noodzakelijk geacht rubriek 4.4 en 4.8 van de Europese SPC van Gliadel aan te passen met toevoeging van de bijwerking pneumocefalus, met als frequentie "soms", op basis van gegevens afkomstig van klinisch interventieonderzoek.

2. Veranderingen in de lokale bloedvaten:

Van de 219 meldingen van bijwerkingen gerelateerd aan bloedingen in het centraal zenuwstelsel en cerebrovasculaire accidenten die bij gebruik van het carmustine-implantaat zijn vastgesteld, bevatten dertien meldingen informatie over vasculaire veranderingen. Acht meldingen beschreven effecten die zich in de periode volgend op de operatie voordeden (vasculair spasme (6), ischemische beroerte (1), vasculaire dissectie (1)) en de vijf resterende meldingen beschreven effecten die meer dan 6 maanden na de operatie ontstonden (aneurysma (2), ischemische beroerte (2), vasculitis (1)). Wat de twee goed gedocumenteerde gevallen van aneurysmata betreft, werd er melding gemaakt van een verandering in de wand van een bloedvat, zeer bros in één geval en dissectie van de intima in het tweede geval.

Op basis van niet-klinische gegevens en beschikbare gegevens bij de mens met betrekking tot de farmacokinetische eigenschappen kan een lokale ontsteking als gevolg van carmustine bepaalde effecten hebben op aangrenzende bloedvaten. Dit komt ook overeen met verschillende klinische aanbevelingen om implantatie van carmustine-wafeltjes te vermijden ter hoogte van grote cerebrale bloedvaten.

Gezien de ernst van de voorvallen en rekening houdend met het huidige bewijs wordt daarom aanbevolen rubriek 4.4 van de Europese SPC van Gliadel aan te passen om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren over dit mogelijke risico van veranderingen in de wand van cerebrale bloedvaten ter hoogte van Gliadel-wafeltjes, met inbegrip van aneurysma, die kunnen bijdragen tot het ontstaan van een hersenbloeding of cerebrovasculaire accidenten verschillende maanden na Gliadel-implantatie en om aan te bevelen implantatie van Gliadel-wafeltjes te vermijden ter hoogte van grote cerebrale bloedvaten. Bovendien wordt erop gewezen dat dit mogelijke risico kan worden beperkt door implantatie ter hoogte van grote cerebrale bloedvaten te vermijden.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor carmustine (implantaat) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) carmustine (implantaat) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die carmustine (implantaat) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof carmustine-implantaat bevatten, worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Patiënten bij wie vanwege een glioblastoom een craniotomie met GLIADEL-implantatie wordt uitgevoerd, dienen zorgvuldig bewaakt te worden gezien de bekende complicaties van een craniotomie waaronder convulsies, intracraniale infecties, afwijkende wondgenezing, ~~en~~-hersenoedeem **en pneumocefalus** (zie rubriek 4.8).

...//...

"Veranderingen in de wand van cerebrale bloedvaten ter hoogte van Gliadel-wafeltjes, waaronder gevallen van aneurysmata die enkele maanden na implantatie van Gliadel-wafeltjes tot een hersenbloeding leidden, zijn beschreven. De implantatie van Gliadel-wafeltjes ter hoogte van grote cerebrale bloedvaten dient te worden vermeden."

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking, "pneumocefalus", dient te worden toegevoegd onder de systeem-orgaanklasse (SOC) "Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties" met als frequentie "**soms**".

...//...

De volgende bijwerkingen, die niet in bovenstaande tabel zijn opgenomen, zijn gemeld bij patiënten die het GLIADEL-implantaat kregen in alle onderzoeken. De bijwerkingen die worden weergegeven waren preoperatief niet aanwezig of verergerden postoperatief. Of deze bijwerkingen veroorzaakt werden door het GLIADEL-implantaat kan niet worden bepaald.

Bijwerkingen bij patiënten die een GLIADEL-implantaat kregen

Systeem / orgaanklasse		Bijwerkingen
...//...		
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>	<u>Soms</u>	<u>"pneumocefalus"</u>
...//...		

"Gevalle van luchtophoping ter hoogte van het implantaat, die soms gepaard gaat met neurologische symptomen (hemiplegie, afasie, insulden), zijn gemeld bij gebruik van Gliadel."

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen:

Soms voorkomende bijwerkingen (tussen 1 en 10 op de 1.000 patiënten)

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

- **Pneumocefalus (luchtophoping op de plaats van het implantaat)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Mei 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	12 juli 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 september 2019